

(19) 世界知的所有権機関  
国際事務局



(43) 国際公開日  
2004 年 6 月 17 日 (17.06.2004)

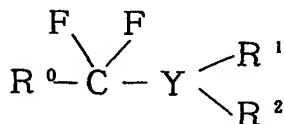
PCT

(10) 国際公開番号  
WO 2004/050676 A1

- (51) 国際特許分類: C07H 9/04, (HARA,Shoji) [JP/JP]; 〒060-0813 北海道 札幌市 北区北 1 3 条西 8 丁目 Hokkaido (JP). 福原 強 (FUKUHARA,Tsuyoshi) [JP/JP]; 〒060-0813 北海道 札幌市 北区北 1 3 条西 8 丁目 Hokkaido (JP).
- (21) 国際出願番号: PCT/JP2003/015336
- (22) 国際出願日: 2003 年 12 月 1 日 (01.12.2003)
- (25) 国際出願の言語: 日本語
- (26) 国際公開の言語: 日本語
- (30) 優先権データ:  
特願 2002-352968 2002 年 12 月 4 日 (04.12.2002) JP  
特願 2002-358249 2002 年 12 月 10 日 (10.12.2002) JP
- (71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 三菱瓦斯化学株式会社 (MITSUBISHI GAS CHEMICAL COMPANY, INC.) [JP/JP]; 〒100-8324 東京都 千代田 区 丸の内二丁目 5 番 2 号 Tokyo (JP).
- (72) 発明者; および
- (74) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 原 正治
- (74) 代理人: 大谷 保 (OHTANI,Tamotsu); 〒105-0001 東京都 港区 虎ノ門三丁目 2 5 番 2 号 ブリヂストン虎ノ門ビル 6 階 大谷特許事務所 Tokyo (JP).
- (81) 指定国 (国内): CN, US.
- (84) 指定国 (広域): ヨーロッパ特許 (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR).
- 添付公開書類:  
一 国際調査報告書
- 2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各 PCT ガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: METHOD OF FLUORINATION

(54) 発明の名称: フッ素化方法



... (I)

(57) Abstract: A method in which a glucide, examples of which include a monosaccharide, an oligosaccharide, a polysaccharide, a composite saccharide comprising any of these saccharides and a protein or lipid bonded thereto, a polyalcohol, an aldehyde, ketone, or

acid of a polyalcohol, a derivative or condensate of any of these, is reacted with a fluorinating agent represented by the general formula (I) either thermally or by irradiation with microwave or an electromagnetic wave with a wavelength around the microwave region. By the method, fluorination reaction can be safely conducted position-selectively even in a temperature range of 150 to 200°C, in which fluorination has conventionally been difficult. The method in which the reactants are irradiated with microwave or an electromagnetic wave with a wavelength around the microwave region is applicable to substrates other than glucides. When a complex compound comprising HF and a base, for example, is reacted with a substrate by irradiation with microwave, fluorination in a specific position which has been difficult in conventional techniques proceeds highly selectively in a short time efficiently and safely. (I)

[続葉有]



## (57) 要約:

単糖類、オリゴ糖類、多糖類、及びこれらの糖類がタンパク質や脂質と結合した複合糖質等、或いはポリアルコール、ポリアルコールのアルデヒド、ケトン、酸、及びこれらの誘導体や縮合体等を含む糖質を、一般式 (I) で表されるフッ素化剤を用いて、熱的、若しくはマイクロ波やマイクロ波近傍の電磁波の照射下に反応させる方法を提供する。該方法では、位置選択的に、かつ従来困難であった 150℃ から 200℃ の温度範囲においてもフッ素化反応を安全に行うことができる。また、上記のマイクロ波やマイクロ波近傍の電磁波の照射させる方法は、糖質以外の基質にも適用することができ、HF と塩基からなる錯体化合物などをマイクロ波照射下に基質と反応させると、従来技術では困難であった特定位置へのフッ素化が高選択的に、短時間で効率的に、しかも安全に進行する。



## 明細書

## フッ素化方法

技術分野

本発明は、フッ素化方法に関する。詳しくは、医薬原料、化粧品や健康食品等の機能化学品として有用な糖質を選択的にフッ素化する方法および、種々の基質とフッ素化剤をマイクロ波やマイクロ波近傍の電磁波を照射して反応させ、該基質を効率的にフッ素化する方法に関する。

背景技術

含フッ素化合物は、フッ素原子に由来する特異な性質が有用な機能発現に繋がることから医薬、電子材料分野を始めとする様々な分野に於いて注目を集めており、応用例には枚挙の遑が無い。このため、効果的にフッ素原子を基質に導入する方法が種々検討されている。良く知られたフッ素化技術としては、特開昭53-1827号公報に記載のフッ素ガスによる直接フッ素化法、有機合成化学47巻258頁(1999年)に記載のハロゲン原子を持つ化合物にHF、或いはKF等のフッ素のアルカリ金属塩を用いてハロゲン-フッ素交換を行う、所謂、ハロゲン交換法、フッ化水素とピリジンやトリエチルアミン等の塩基類を用いる方法、超原子価ヨウ素、例えばIF<sub>5</sub>等を用いる方法、SF<sub>4</sub>、DAST、或いはYarovenko試薬の様なフルオロアルキルアミン等の特定のフッ素化剤を用いる方法や電解フッ素化法等が挙げられる(Chemistry of Organic Fluorine Compounds II, Monograph, American Chem. Society, 1995, p.187)。

しかし、従来技術のフッ素ガスやSF<sub>4</sub>、或いはDAST等を用いるフッ素化法は反応の安全性の点で大きな問題があることから、簡便

にかつ安全にフッ素原子を導入できる求核フッ素化剤、例えば、HF-塩基類は、塩基に配位するHF分子の数が変わると蒸留可能となり、腐食の恐れが無く、ガラス容器を用い得ること等から、研究開発の初期段階で良く使われており、その応用について詳述された文献もある (Journal fur praktische Chemie Chemiker-Zeitung, 338(1996) p. 99-113、G. A. Olah, Synthetic Fluorine Chemistry chapter 8, 1992 John Wiley.)。

このような求核フッ素化剤を用いる方法としては、 $\alpha$ 位のカルボニル基によって活性化されたハロゲン含有化合物に対するハロゲン-フッ素交換、トリクロロピリミジン類のハロゲン-フッ素交換、及び糖トリフレート of ハロゲン-フッ素交換による糖のフッ素化、オキシラン化合物の開環フッ素化 (フルオロヒドリン化) によるフルオロエタノール類の合成、不飽和化合物のハロフルオロ化、或いはフルオロスルフェニル化、脱ジアゾフッ素化によるフルオロベンゼン合成、1,3-ジチオランやヒドラゾン類のgem-ジフッ素化、或いはシリルエーテル類の脱保護反応などがある。

しかしながら、HF-塩基類は、HFを容易に放出しないように安全性を高めることが出来る反面、求核性を持ったフッ素アニオンが放出し難くなり、反応性も低いと言う欠点を併せ持つものであった。従って、反応成績を上げるためには過酷な条件を必要とし、所望の反応を進行させる事が困難であることも多い。その他にも、工業的な観点から、より低温、短時間で反応を完結し、エネルギーコストを改善する余地が残されている。

その他のフッ素化剤もかなり高価であり、簡便に取り扱うことが出来るとは言えないのが実状であった。この中で、特定の含フッ素化合物をフッ素化剤として用いる方法は比較的簡便にフッ素原子を導入できる事から医薬や機能材料等の研究開発の初期段階で良く用いられている。しかし、従来のフッ素化技術では、所望するフッ素化反応を高

選択的、効率的、かつ安全に進行させると言う観点からは前述した様に充分とは言えない。

また、近年、反応の選択性と活性を共に向上させるために様々な試みがなされている。たとえばマイクロ波による反応促進もその一つである。この方法は、従来、マイクロ波には化学反応を起こし得る程のエネルギーは無いことからマイクロ波の化学反応への応用は殆どなされていなかった。ようやく、最近、マイクロ波を照射すると化学反応の活性や選択性が向上する事例が報告されるようになり、単なる加熱による反応促進だけでは説明出来ないことなどから注目されている（*Journal of Physical Organic Chemistry*, 2000, (13), 579-586）。しかし、マイクロ波をフッ素化に用いる試みは僅かであり、例えばシーマン反応への応用の他は殆ど見当たらない（特表平 1 2 - 5 9 3 8 4 号公報）。

一方、糖質は、エネルギー源、糖鎖蛋白として細胞間コミュニケーションや免疫機構等の生命活動に於いて重要な役割を演じるのみならず、皮膚や骨格等の組織形成能を有する事から広範な応用・展開が期待されている。例えば、グルコサミン構造を繰り返し単位とする高次縮合物であるキトサンは、甲殻類やブドウ糖を原料に加水分解、又は発酵によって製造されるが、食品分野では添加剤、防腐剤、ペット用飼料等として、医療分野では人工皮膚、縫合糸、人工透析膜、除放射性フィルム等に用いられ、また抗ガン剤、免疫賦活剤、血糖上昇抑制、コレステロール吸収抑制等の医薬として、農業分野では土壌改良剤、抗ウイルス剤、殺虫剤として、工業分野では石鹼、毛髪剤、化粧品、歯磨き粉等、環境分野では廃液捕集剤や重金属・汚水処理用途等に使われている。

すなわち糖質の用途として、特定の単糖類を高次に結合すること、或いはアミノ基、アセチル基やフッ素原子等を糖質に導入することで、食品分野、医薬・医療分野、農業、各種工業分野や環境分野等に於

いて有用な機能を有する製品の開発が進められている。

この中、人体への適合性の高い糖質をフッ素化したフッ素化糖は抗ガン剤や免疫抑制剤等としての応用が盛んに研究されている。この目的のために用いられるフッ素化技術としては、前述のフッ素ガスによる直接フッ素化法、ハロゲン-フッ素交換法、フッ化水素とピリジンやトリエチルアミン等の塩基類を用いる方法、 $\text{IF}_5$ 、 $\text{SF}_4$ 、 $\text{DAST}$ 、或いはYarovenko試薬の様なフッ素化剤を用いる方法等が挙げられる。

しかし、糖質は活性な水酸基等を複数持つことから特定部位に選択的にフッ素を導入することは困難な場合が多い。例えば、 $\text{DAST}$ を用いてMethyl 2,3-O-isopropylidene- $\beta$ -D-ribofuranosideをフッ素化すると転位生成物である 2,3-O-isopropylidene-5-O-methyl- $\beta$ -D-ribofuranosyl fluorideが得られるのみで、目的とする水酸基のフッ素化は進行しないことが知られている。また簡便なフッ素化剤である $\text{HF}$ -ピリジンや $\text{HF}$ -トリエチルアミン等の $\text{HF}$ -塩基類を用いる方法でも目的の反応は進行しない。また、反応を進行させるために、より酸性度の大きなものを用いると保護基の解裂等の副反応が生じる。

更には、反応性の高いフッ素ガスでは選択的なフッ素導入は不可能であり、目的物を得るためには、反応性の低い他のハロゲンを用いてハロゲン化した後、次にハロゲン-フッ素交換を行う等の手段を講じる必要がある。

このように、従来技術では糖質の特定部位を、しかも保護基に影響を与えず簡便にフッ素化することは相当困難である。

本発明の目的は、上記の従来技術の問題点を解決し、所望する基質のフッ素化反応を高選択的、効率的、かつ安全に進行させる方法を提供すること、特に糖質の特定部位を選択的に、或いは保護基に影響を与えず、広い温度範囲で安全かつ簡便にフッ素化する方法を提供する

ことにある。

### 発明の開示

本発明者等は、上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、例えば単糖類、オリゴ糖類、多糖類、及びこれらの糖類がタンパク質や脂質と結合した複合糖質等、或いはポリアルコール、ポリアルコールのアルデヒド、ケトン、酸、及びこれらの誘導体や縮合体等を含む糖質を、特定のフッ素化剤を用いて、熱的、若しくはマイクロ波やマイクロ波近傍の電磁波の照射下に反応させると、位置選択的に、かつ従来困難であった150から200℃の温度範囲においてもフッ素化反応を安全に行うことができることを見出した。

また、本発明者等は、上記のマイクロ波やマイクロ波近傍の電磁波を照射させる方法は、糖質以外の基質にも適用することができ、他のフッ素化剤を用いてマイクロ波照射下に基質と反応させることによっても、従来技術では困難であった特定位置へのフッ素化が高選択的に、短時間で効率的に、しかも安全に進行することができることを見出した。

すなわち、本発明は以下のフッ素化方法を提供するものである。

1. 糖質を、一般式(I)で表わされるフッ素化剤を用いてフッ素化することを特徴とするフッ素化方法。



(式中、Yは窒素又はリン原子を表し、R<sup>0</sup>、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、水素原子、或いは置換基を有することのあるアルキル基又はアリール基を表す。R<sup>0</sup>、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は各々同一でも異なっても良い。また、R<sup>0</sup>、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>のうちの2つ以上が結合して環を形成していても良い。)

2. 一般式(I)におけるYが窒素原子であり、R<sup>0</sup>が3-メチルフェニル基又は2-メトキシフェニル基であり、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がエチル基である、上記1のフッ素化方法。

3. 糖質を熱反応によりフッ素化する上記1又は2のフッ素化方法。

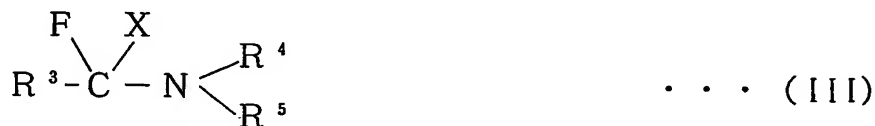
4. 基質とフッ素化剤を、マイクロ波及び／又はマイクロ波近傍の電磁波の照射下に反応させ、前記基質をフッ素化することを特徴とするフッ素化方法。

5. フッ素化剤が、一般式(II)で表わされる化合物である上記4のフッ素化方法。



(式中、Xは水素原子またはハロゲン原子を、Yは窒素原子又はリン原子を表し、R<sup>0</sup>、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、水素原子、或いは置換基を有することのあるアルキル基又はアリール基を表す。R<sup>0</sup>、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は各々同一でも異なっても良い。また、R<sup>0</sup>、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>のうちの2つ以上が結合して環を形成していても良い。)

6. フッ素化剤が、一般式(III)で表わされる化合物である上記5のフッ素化方法。



(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は各々独立して置換基を有することのあるアルキル基又はアリール基を表し、Xは水素原子、又はハロゲン原子を表す。また、置換基R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>のうちの2つ以上が結合した環状構造を有しても良い。)

7. 基質が、酸素、窒素及び硫黄原子の中から選ばれる少なくとも一種を含有する有機化合物である上記5又は6に記載のフッ素化方法。



8. フッ素化剤が、HFと塩基からなる錯化合物である上記4のフッ素化方法。

9. 基質が、 $\alpha$ 位、 $\beta$ 位、又は $\gamma$ 位の置換基によって活性化された水素原子を有する化合物、シリルエーテル化合物、若しくは官能基として、不飽和基、水酸基、ハロゲノ基、アミノ基、ジアゾ基、トリアゼノ基、またはイソシアノ基を有する化合物、或いはヘテロ原子を持つことのある3員環以上の環状化合物である上記8のフッ素化方法。

### 発明を実施するための最良の形態

本発明で用いる糖質としては、ポリアルコール等以外に、例えば、グルコース、フコース、N-アセチルグルコサミン、N-アセチルガラクトサミン、N-アセチルノイラミン酸、エリトロース、トレオース、リボース、アラビノース、キシロース、アロース、リキソース、アルトロース、マンノース、グロース、イドース、ガラクトース、タロース、プシコース、フルクトース、ソルボース、タガトース、不飽和結合を有するヘキサエノース等の不飽和糖、アピオースの様な分岐糖、デオキシ糖、アミノ糖、チオ糖や縮合糖、単糖無水物等の各種誘導体である単糖類、或いは他の糖類単位とグリコシド結合をしたマルトース、ショ糖、ラクトース等の二糖類を含む単糖が2から数個程度結合したオリゴ糖類、デンプン、グリコーゲン、セルロース等の多糖類、これら糖類がタンパク質や脂質等と結合した複合糖質、核酸塩基と結合したヌクレオシドやオリゴヌクレオシド、リボ核酸やデオキシリボ核酸等が使用できる。

上記糖質のフッ素化に用いるフッ素化剤は、次の一般式(I)で表される化合物である。



一般式 (I) の  $R^0$ 、 $R^1$ 、 $R^2$  は、水素原子、或いは置換基を有することのあるアルキル基、またはアリール基であり、其々、同一でも異なっているとしても良く 2 つ以上が結合して環を形成しても良い。

上記のアルキル基は、炭素数 1 から 32 までの飽和、不飽和、脂肪族、或いは脂環族アルキル基が好ましく、具体的な例として、メチル基、エチル基、プロピル基、イソプロピル基、ブチル基、イソブチル基、*t*-ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基、ヘプチル基、オクチル基、2-エチルヘキシル基、ノニル基、デシル基、シクロヘキシル基、シクロオクチル基、デカリル基、ノルボルニル基、ビスシクロヘキシル基、アダマンチル基、及びこれらの異性体があり、その他にもヒドロキシメチル基、ヒドロキシエチル基、ヒドロキシプロピル基、ヒドロキシブチル基等が挙げられる。

またアリール基としては、フェニル基、*o*-トリル基、*m*-トリル基、*p*-トリル基、*o*-キシリル基、*m*-キシリル基、*p*-キシリル基、ジメチルフェニル基及びその位置異性体、クミル基、メシチル基、トリメチルフェニル基、ヒドロキシフェニル基、メトキシフェニル基及びその位置異性体、ナフチル基、メチルナフチル基、ジメチルナフチル基、ヒドロキシナフチル基、ビフェニル基、テトラリル基、*t*-フェニル基、アンスリル基、ベンゾチエニル基、クロメニル基、インドリル基、ピリジル基、キノリル基等の芳香族アリール基、若しくは複素環を有する基等が挙げられる。

これらのアルキル基及びアリール基には、他の官能基、例えば、水酸基、ハロゲン基、ニトロ基、メルカプト基、アミノ基、アミド基、シアノ基、カルボニル基、カルボキシ基、アセチル基、アシル基、アルコキシ基やスルホン基等の官能基を有することがあっても良い。

一般式 (I) で表わされるフッ素化剤の中、Y が窒素原子であり、 $R^0$  が 3-メチルフェニル基または 2-メトキシフェニル基であり、

$R^1$  及び  $R^2$  がエチル基であるものが好ましく、 $R^0$  が 3-メチルフェニル基、又は 2-メトキシフェニル基であり、 $R^1$ 、及び  $R^2$  がエチル基である、N, N-ジエチル- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロー (3-メチル) ベンジルアミン、及び N, N-ジエチル- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロー (2-メトキシ) ベンジルアミンは熱安定性が高く、150℃以上の高温でも安定であるので特に好ましい。

一般式 (I) で表わされるフッ素化剤の使用量は、対象となる基質の官能基 1 モルに対して 1 モル以上を用いることが好ましいが、過剰、或いは化学量論的に不足のまま反応させても良い。

このフッ素化反応は、回分式、半回分式、或いは連続方式での実施が可能であり、通常は熱反応により、若しくはマイクロ波及び／又はマイクロ波近傍の電磁波の照射下に反応を行うことが出来る。

反応温度は、所謂、熱暴走温度 (ARC 試験による発熱開始温度) 以下であれば安全に実施できる。フッ素化反応は、200℃以下で実施するが好ましく、室温から 150℃の温度範囲が特に好ましい。熱反応により場合には、熱暴走温度より低い温度でフッ素化反応を実施する。

マイクロ波及び／又はマイクロ波近傍の電磁波の照射下にフッ素化反応を行う場合は、通常は 1 から 30 GHz のマイクロ波が好ましいが、30 GHz より高く 300 GHz 以下のミリ波や 0.3 から 1 GHz 未満の領域の電磁波を使うことも出来る。該電磁波は、連続的、或いは断続的に温度を制御しながら行うなどして照射することが出来る。例えば、通常の回分反応器等にマイクロ波が漏れて障害が起きない様にシールドを施し、マイクロ波を照射するだけで良い。この目的には、マイクロ波オープンが好適であり、市販の化学合成用オープンを用いることも出来る。反応に用いるマイクロ波発生用マグネトロン管の出力や照射強度には、特に制限は無いが (法的な規制を除く) 入手の容易な 200 W から 6000 W の出力のものを好ま

しい。さらに大きな出力が必要であれば複数個組み合わせて用いることもできる。マイクロ波照射強度は、通常、 $20\text{ W/cm}^2$  以上であることが好ましく、特に $100\text{ W/cm}^2$  以上が好ましい。

反応時間は、熱反応では10分から360分の範囲が好ましい。マイクロ波及び／又はマイクロ波近傍の電磁波の照射下に反応を行う場合は、概して、加熱反応の場合に比べて短時間で済み、照射時間は基質により異なるが、0.1分から200分で行うことが好ましく、0.1分から60分で反応を行うことが更に好ましい。特に好ましい照射時間は1分から30分である。しかし、乾燥等の前処理やフッ素化反応に於いて、必要に応じて3時間以上マイクロ波を照射することも出来る。反応温度は基質、フッ素化剤、及び反応生成物が安定な範囲で実施することができ、通常 $25^{\circ}\text{C}$ 前後の室温から $200^{\circ}\text{C}$ が好ましいが、室温以下、或いは $200^{\circ}\text{C}$ 以上で行うこともできる。

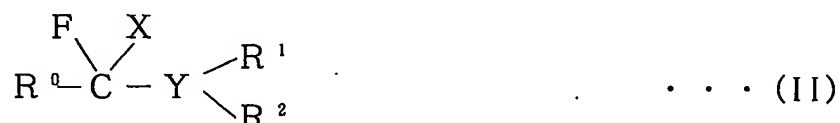
該フッ素化反応を進行させる上で溶媒を用いる必要は無いが、攪拌を充分行うためや温度上昇を防ぐために溶媒を用いても良い。好ましい溶媒は、基質、フッ素化剤や生成物に対して不活性な脂肪族炭化水素、芳香族炭化水素、ハロゲン化炭化水素、芳香族ハロゲン化炭化水素、ニトリル、エーテル類等であり、適宜これらから選択して組み合わせて用いることも出来る。

マイクロ波照射が終了した後は、通常の熱反応の場合と同様な後処理、抽出、蒸留、濾過などを施して反応生成物を分離することができる。

以上の熱安定性に優れた一般式(I)で表わされるフッ素化剤を用い、加熱反応により、若しくはマイクロ波及び／又はマイクロ波近傍の電磁波の照射下で反応を行うことによって、従来は困難であった広範な温度範囲に於いて、糖質の特定部位を選択的に、保護基に影響を与えず、しかも簡便にフッ素化することができる。

上記のマイクロ波及び／又はマイクロ波近傍の電磁波の照射下に反応させ、フッ素化を行う方法は、一般式（I）で表わされるフッ素化剤以外のフッ素化剤を用い、糖質以外の基質のフッ素化にも適用することができる。

例えば、マイクロ波及び／又はマイクロ波近傍の電磁波の照射下にフッ素化を行う方法において、一般式（II）で表わされるフッ素化剤を用いることができる。



一般式（II）において、Xは水素原子又はハロゲン原子を表わし、R<sup>0</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>及びYは前記一般式（I）と同じである。

さらに、好ましいフッ素化剤として一般式（III）で表わされるフッ素化剤を用いることができる。



一般式（III）において、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>は各々独立して置換基を有することのあるアルキル基又はアリール基を表し、また、置換基R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>のうちの2つ以上が結合した環状構造を有しても良い。このR<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>のアルキル基及びアリール基には、前記の一般式（I）のR<sup>0</sup>、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>の説明において例示したものを挙げるることができる。

一般式（III）におけるXは、水素原子、又はハロゲン原子、即ち、フッ素、塩素、臭素、又はヨウ素原子を表す。

一般式（III）で表わされるフッ素化剤は、R<sup>3</sup>が置換基を有することのあるアリール基、Xがフッ素原子であり、R<sup>4</sup>及びR<sup>5</sup>が置換基を有することのある炭素数1～32のアルキル基又はアリール基であ

るものが好ましい。

一般式(III)で表わされる化合物としてはアルキルフルオロアミンやアリールフルオロアミンがあり、置換基 $R^4$ 、 $R^5$ がエチル基の場合について列挙すれば、N，N-ジエチル- $\alpha$ ， $\alpha$ -ジフルオロベンジルアミン、N，N-ジエチル- $\alpha$ ， $\alpha$ -ジフルオロ-(2-メチル)ベンジルアミン、N，N-ジエチル- $\alpha$ ， $\alpha$ -ジフルオロ-(3-メチル)ベンジルアミン、N，N-ジエチル- $\alpha$ ， $\alpha$ -ジフルオロ-(4-メチル)ベンジルアミン、N，N-ジエチル- $\alpha$ ， $\alpha$ -ジフルオロ-(2-メトキシ)ベンジルアミン、N，N-ジエチル- $\alpha$ ， $\alpha$ -ジフルオロ-(4-フェニル)ベンジルアミン、N，N-ジエチル- $\alpha$ ， $\alpha$ -ジフルオロシクロヘキシルメチルアミン、N，N-ジエチル- $\alpha$ ， $\alpha$ -ジフルオロピリジルメチルアミン、N，N-ジエチル- $\alpha$ ， $\alpha$ -ジフルオロシクロヘキシルメチルアミン等がある。

一般式(III)で表される化合物の中、芳香族フルオロアミンであるN，N-ジエチル- $\alpha$ ， $\alpha$ -ジフルオロ-(3-メチル)ベンジルアミン、N，N-ジイソプロピル- $\alpha$ ， $\alpha$ -ジフルオロ-(3-メチル)ベンジルアミン、N，N-ジエチル- $\alpha$ ， $\alpha$ -ジフルオロ-(2-メトキシ)ベンジルアミン、N，N-ジ-*i*-プロピル- $\alpha$ ， $\alpha$ -ジフルオロ-(2-メトキシ)ベンジルアミンやN，N-ジ-*n*-ブチル- $\alpha$ ， $\alpha$ -ジフルオロ-(2-メトキシ)ベンジルアミン等が熱安定性に優れる点で好ましい。

一般式(III)で表されるフッ素化剤によってフッ素化できる基質は、有機化合物、ポリマー、無機化合物等であって該当する数が膨大であり全てを例示することは出来ないが、通常、酸素や窒素や硫黄原子を含有する有機化合物である。これらの有機化合物として、官能基として単独の水酸基を持つ1級、2級、及び3級アルコール類、或いは水酸基を複数持つ化合物で隣接する1，2-ジオール、若しくは1，3-ジオールやその他のポリオール類、又はチオール類、アルデヒド

、ケトン、カルボン酸、ヒドロキシカルボン酸、カルボン酸エステル、ラクトン等のカルボニル基またはカルボニル基を有する化合物、シアノヒドリン、スルホン酸、スルホン酸エステル、チオカルボン酸、チオカルボン酸エステル類やジニトロベンゼン等の電子吸引基を持つ為に求核性が高まった芳香族化合物類や芳香族ジアゾニウム塩、複素環化合物、単糖類、グリコキシド、単糖無水物、オリゴ糖や多糖類などの糖質、又はフラーレン等の籠状炭化水素類等が挙げられ、更にエチレンオキシドやエピクロロヒドリンなどのエポキシドを挙げることができる。これらの基質の具体的に例を挙げると、エタノール、プロピルアルコール、ブチルアルコール、ヘプタノール、オクタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、ニトロフェノール、シクロヘキサノール、アダマンタノール、コレステロール、エピアンドロステロン、エチレングリコール、シクロヘキサンジオール、グリセリン、プロピレンオキシド、アルキルオキシラン、ベンズアルデヒド、アルキルベンズアルデヒド、アセトフェノン、ベンゾフェノン、シクロペンタノン、シクロヘキサノン、インダノン、マンデロニトリル、 $\gamma$ -ブチロラクトン、メバロノラクトン、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、チオ安息香酸、チオ安息香酸メチル、ジニトロクロロベンゼン、 $\alpha$ -D-グルコピラノース、 $\beta$ -D-フルクトフラノース、 $\alpha$ -D-xyl-ヘキソピラノース-4-ウロース、 $\beta$ -D-グルコピナルロン酸、フラーレノール等がある。より付加価値の高い特定の化合物を挙げるとタンパク質分解酵素阻害因子として有用な2-サッカリニルメチルアリールカルボキシレートの原料である2-ヒドロキシメチルサッカリン、サイトカイン媒介疾患治療用のピリジルチオフェンの中間体である2,3-ジ(4-ピリジル)-4-メチルチオフェン-3-カルボアルデヒド、インフルエンザやヘルペス等のウイルス感染治療薬となるジヌクレオチドやオリゴヌクレオチド類、5 $\alpha$ -レダクターゼ阻害剤の原料である7 $\beta$ -カルボキシメチル-4

ーアザー 5  $\alpha$ -コレスタノン等がある。

一般式(III)で表されるフッ素化剤を用いてフッ素化できる基質は、当然ながら、これら具体例のみに限定するものではない。これらの基質の中、水酸基を有する化合物、特に水酸基が隣接して有するジオール、糖質、カルボニル基又はカルボニル基を有する化合物、及びエポキシドが好適に用いられる。

マイクロ波及び／又はマイクロ波近傍の電磁波の照射下に一般式(II)で表されるフッ素化剤を用いてフッ素化を行う際の操作方法は、マイクロ波及び／又はマイクロ波近傍の電磁波の照射下に一般式(I)で表される化合物を用いた場合とほぼ同様である。反応温度は基質、フッ素化剤、及び反応生成物が安定な範囲で実施することができ、通常 25℃ 前後の室温から 200℃ が好ましいが、室温以下、或いは 200℃ 以上で行うこともできる。

一般式(I)で表わされるフッ素化剤において Y が窒素原子である場合、及び一般式(III)で表わされるフッ素化剤を用いる場合には、フッ素化反応終了後、フッ素化剤は対応するアミドとして回収することが出来るので循環再使用可能なフッ素化プロセスが容易に構築できる。

マイクロ波および／又はマイクロ波近傍の電磁波の照射下に一般式(III)で表されるフッ素化剤を用いる方法は、短時間で効率的かつ安全に、しかも高い選択性をもって上記のような基質をフッ素化することができる。

また、上記のマイクロ波及び／又はマイクロ波近傍の電磁波の照射下にフッ素化を行う方法は、HF と塩基からなる錯化合物であるフッ素化剤を用いたフッ素化にも適用することができる。

HF と塩基からなる錯化合物であるフッ素化剤としては、アルキルアミン-HF 錯体、メラミン-HF 錯体、ピリジン-HF 錯体などが挙げられる。中でもトリエチルアミン-n HF 錯体 (n は通常、整数



）が好ましく、特にトリエチルアミン－ $3\text{HF}$ が、蒸留可能であり、腐食性が無く、ガラス容器が使用出来る等の簡便な取り扱いが可能であることから特に好ましい。

$\text{HF}$ と塩基からなる錯化合物であるフッ素化剤を用いる場合には、フッ素化剤以外にも該反応を促進する目的で反応剤を共存させることができる。例えば、 $1,3$ －ジチアン等のgem－ジフッ素化では $\text{NB S}$ （ $n$ －ブロモスクシイミド）、 $\text{DBH}$ （ $1,3$ －ジブromo－ $5,5$ －ジメチルヒダントイン）や塩化硫黄等を用い、オレフィンやアルキンのハロフルオロ化、或いはフルオロスルフェニル化では $\text{HF}$ －塩基と共にスルフリル化合物を用いる。

このように $\text{HF}$ と塩基からなる錯化合物であるフッ素化剤を用い、マイクロ波及び／又はマイクロ波近傍の電磁波の照射下にフッ素化を行う方法における基質の例としては、 $\alpha$ 位、 $\beta$ 位、または $\gamma$ 位の置換基によって活性化された水素原子を有する化合物、シリルエーテル化合物、若しくは官能基として、不飽和基、水酸基、ハロゲノ基、アミノ基、ジアゾ基、トリアゼノ基、又はイソシアノ基を有する化合物、或いはヘテロ原子を持つことのある $3$ 員環以上の多員環化合物が挙げられる。

これらの基質は、例えば、ハロゲン化合物類のハロゲン－フッ素交換、オレフィンやアルキン等の不飽和基のハロフルオロ化、或いはフルオロスルフェニル化、ニトロフルオロ化、アルコールや糖類の水酸基のフッ素化、アミノ基、ジアゾ基、トリアゼノ基、又はイソシアノ基の脱ジアゾフッ素化等に代表される該官能基のフッ素への変換、環状化合物類の開環フッ素化、 $1,3$ －ジチオランやヒドラゾン等のgem－ジフッ素化、オルソチオエステル類のgem－トリフッ素化、酸化的フッ素化、還元的フッ素化反応やシリルエーテル類の脱保護反応などを起こし得る化合物である。

これらの基質として具体的には、シクロプロパン、シクロブタン、

シクロペンタン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、シクロデセン、シクロドデセン、ブテン、2, 3-ジメチルブテン、メチレンシクロヘキセン、5- $\alpha$ -コレスト-2-エン、エチレンオキシド、プロピレンオキシド、オキセタン、オキソラン、シクロヘキセンオキシド、シクロオクテンオキシド、シクロデセンオキシド、シクロドデセンオキシド、アルキルオキシラン、スチレンオキシド、ノルボルネンオキシド、アジリジン、アジリン、チイラン、アゼチジン、アゾリジン、チアゾリジン、1, 3-ジチアン等のヘテロ原子を有することのある環状化合物類、また電子吸引性基を持つために求核性が高まった芳香族化合物類や芳香族ジアゾニウム塩、複素環化合物類、例えば、インダノン、シクロペントノン、 $\gamma$ -ブチロラクトン、メバロノラクトン、プロモアセトン、ベンゼンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、チオ安息香酸、チオ安息香酸メチル、アクリル酸、アクリル酸メチル、メタクリル酸、メタクリル酸メチルやトリクロロピリミジン等が挙げられる。更には、官能基として水酸基を有するアルコールや、単糖類、グリコシド、単糖無水物、オリゴ糖や多糖類等の糖類があり、例えば、アリルアルコール、アリルベラトロール、シトロネラル、 $\alpha$ -D-グルコピラノース、 $\beta$ -D-フルクトフラノース、 $\alpha$ -D-xyllo-ヘキソピラノース-4-ウロース、 $\beta$ -D-グルコピナルロン酸等が挙げられる。その他にも、不飽和結合を有するプロピレン、ブテン、トラン、アセチレン類やフラーレン等の籠状炭化水素類等であるが、これらは他の官能基を複数持つことがあっても良い。

他の官能基とは、例えば、1級、2級、及び3級の単独、または複数の水酸基、チオール基、ホルミル基、カルボニル基、カルボニルオキシ基、アルキルオキシカルボニル基、シアノ基、スルホニル基、アルキルスルホニル基、スルフェニル基、チオカルボニル基、ニトロ基、アミノ基、ジアゾ基等であるが、有機化合物だけに限らず、無機化

合物やポリマーの表面に該官能基を導入した材料、或いは同様の有機-無機ハイブリッド材料に対しても適用出来る。

H F と塩基からなる錯化合物であるフッ素化剤を用い、マイクロ波及び／又はマイクロ波近傍の電磁波の照射下にフッ素化を行う方法における基質は、当然ながら、これらの具体例にのみ限定されるものではない。この方法においては、これらの基質の中、糖質、若しくはシクロプロパン環、オキシラン環、アジリジン環、アジリン環、または 1, 3-ジチアン環を含有する環状化合物が好適に用いられる。

マイクロ波及び／又はマイクロ波近傍の電磁波の照射下に H F と塩基からなる錯化合物であるフッ素化剤を用いた場合の操作方法は、一般式 (I) で表される化合物を用いた場合とほぼ同様である。反応温度は基質、フッ素化剤、及び反応生成物が安定な範囲で実施可能であり、通常 25℃ 前後の室温から 300℃ の範囲が好ましいが、必要に応じて室温以下、或いは通常の熱反応と同様に室温から 200℃ の温度範囲で温度を制御して行うこともできる。

以上のマイクロ波及び／又はマイクロ波近傍の電磁波の照射下に H F と塩基からなる錯化合物であるフッ素化剤を用いた場合には、トリエチルアミン-3 H F の様に安定で、実用上、腐食性の無い H F-塩基錯体を用いて、種々の基質、若しくは種々のフッ素化反応、例えば、 $\alpha$  位、 $\beta$  位、又は  $\gamma$  位の置換基によって活性化された水素原子を有する化合物、シリルエーテル化合物、或いは官能基として、不飽和基、水酸基、ハロゲノ基、アミノ基、又はジアゾニウム基を有する化合物、若しくはヘテロ原子を持つ事のある 3 員環以上の多員環化合物等の種々の基質に対する開環フッ素化、不飽和化合物のハロフルオロ化、或いはフルオロスルフェニル化、ハロゲン-フッ素交換、脱ジアゾフッ素化、1, 3-ジチオランやヒドラゾン類の gem-ジフッ素化、或いはシリルエーテル類の脱保護反応等を、熱反応の場合に比べて穏やかな条件下に短時間で効率的に進行させることができる。

次に実施例及び比較例により、本発明を更に具体的に説明する。但し、本発明はこれらの実施例により制限されるものではない。

A. 一般式 (I) で表されるフッ素化剤を用いた場合

<フッ素化剤の合成>

a) N, N-ジエチル- $\alpha$ -クロロメタトルイルアミジウムクロリド

三口フラスコ (300 ml) に、窒素雰囲気下、オキサリルクロリド (25 g、0.197 モル) を含む四塩化炭素 (125 g) 溶液を仕込み、フラスコを氷水で冷却し攪拌しながら N, N-ジエチルメタトルアミド (45 g、0.236 モル、以下、DEET と略記) を 20 分かけて滴下した。滴下終了後、同温度で 10 分保持し、内容物温度を 50℃ とした後、一時間反応を行った。反応時にガスの発生が認められ、その後、白色の析出物が得られた。得られた析出物を濾過で分別し、四塩化炭素、n-ヘキサンで洗浄後、乾燥して、N, N-ジエチル- $\alpha$ -クロロメタトルイルアミジウムクロリドを得た。得られた N, N-ジエチル- $\alpha$ -クロロメタトルイルアミジウムクロリドを、キャピラリーチューブ中 (封管) 200℃ まで徐々に昇温したが、分解などは観察されず熱的に安定であった。

得られた N, N-ジエチル- $\alpha$ -クロロメタトルイルアミジウムクロリドは、TG-DTA による熱分析から融点が 54.6℃ であることが分かった。

b) N, N-ジエチル- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロー (3-メチル) ベンジルアミン

三口フラスコ (500 ml) に、先に合成した N, N-ジエチル- $\alpha$ -クロロメタトルイルアミジウムクロリド (25 g、0.1 モル) とフッ化カリウムのスプレードライ品 (森田化学 (株) 製、23.5

g、0.4モル)、アセトニトリル(250g)を仕込み、窒素雰囲気下にてアセトニトリルの還流温度で18時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却して濾過を行い、N,N-ジエチルクロロメタトリアミジウムクロリドのフッ素交換物を含むアセトニトリル溶液を得た。この溶液を理論段数80段の回転バンド式精密蒸留器を用いて蒸留した。温度50℃から60℃の留分(圧力2mmHg:260Pa)としてN,N-ジエチル- $\alpha$ , $\alpha$ -ジフルオロ-(3-メチル)ベンジルアミン(以下、この化合物はDEETFと略記する)13gを得た。蒸留による単離収率は、N,N-ジエチルクロロメタトリアミジウムクロリド基準で約60%であった。

得られた留分は無色透明の液体であり、以下の性状を有していた。

(熱安定性、及び熱暴走温度)

キャピラリーチューブ中(封管)200℃まで徐々に昇温し、1時間保持した、分解等は観察されず熱的に安定であった。またTG/DTA熱分析装置を用いて毎分10℃で400℃迄、温度を上げて行った熱分析では、210℃で発熱が始まり、緩やかな重量減少が観察された。発熱のピーク温度は280℃であった。また断熱状態で物質の熱安定性を評価するJIS暴走反応測定試験(ARC試験)に基づく発熱開始温度は180℃であった。

(フッ素含有量)

計算値:17.8重量%、実測値:17.6重量%

c) N,N-ジエチル-2-メトキシベンズアミド

三口フラスコ(200ml)に、ジエチルアミン(25.80g、0.352モル)を含むトルエン溶液(56g)を仕込み、フラスコを氷水で冷却し攪拌しながら2-メトキシベンゾイルクロリド(20.00g、0.117モル)のトルエン溶液(30g)をゆっくり30分かけて滴下した。滴下終了後、水を加えて過剰のジエチルアミン

及びジエチルアミン塩酸塩を除去した。得られたトルエン層を  $\text{MgSO}_4$  で脱水し、溶媒を留去して淡黄色液体を得た（収量 22.81 g、収率 94%）。

d) N, N-ジエチル- $\alpha$ -クロロ- (2-メトキシフェニル) アミジウムクロリドの合成

三口フラスコ (200 ml) に、窒素雰囲気下、オキサリルクロリド (24.50 g、0.193 モル) を含む四塩化炭素 (54 g) 溶液を仕込み、室温で N, N-ジエチル-2-メトキシベンズアミド (20.05 g、0.0965 モル) を 20 分かけて滴下した。滴下終了後、内容物温度を 50℃ とした後、5 時間反応を行った。反応時にガスの発生が認められ、その後、反応液は二層分離した。反応終了後、溶媒を留去して静置させると茶色の固体が得られた。取得した固体を四塩化炭素、n-ヘキサンで洗浄後、乾燥して N, N-ジエチル- $\alpha$ -クロロ- (2-メトキシフェニル) アミジウムクロリドを得た（収量 21.40 g、収率 80%）。

得られた N, N-ジエチル- $\alpha$ -クロロ- (2-メトキシフェニル) アミジウムクロリドの塩素化能を確認するため、グローブボックス中でベンジルアルコールとの反応を行った。試験管に N, N-ジエチル- $\alpha$ -クロロ- (2-メトキシフェニル) アミジウムクロリド (0.20 g、0.465 モル)、ベンジルアルコール (0.11 g、1.017 モル)、アセトニトリル 1.10 g を仕込み、室温で 4 時間反応させた。反応液を GC で分析した結果、ベンジルクロリドの生成を確認した。

e) N, N-ジエチル- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロ- (2-メトキシ) ベンジルアミン

グローブボックス中で、三口フラスコ (100 ml) に、先に合成

したN, N-ジエチル- $\alpha$ -クロロ-(2-メトキシフェニル)アミジウムクロリド(20.00g、0.0725モル)とフッ化カリウム(森田化学スプレードライ(株)製:17.72g、0.3052モル)、アセトニトリル(200g)を仕込んだ。窒素雰囲気下に冷却管、電磁攪拌装置を付け、80℃で20時間反応を行った。反応終了後、室温まで冷却してグローブボックス中で濾過を行い、N, N-ジエチル- $\alpha$ -クロロ-(2-メトキシフェニル)アミジウムクロリドのフッ素交換物を含むアセトニトリル溶液を得た。

この溶液を理論段数80段の回転バンド式精密蒸留器を用いて蒸留した。2mmHg(260Pa)の圧力下、温度77℃から80℃の留分としてN, N-ジエチル- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロ-(2-メトキシ)ベンジルアミンを得た(9.86g、収率55%)。

得られた留分は無色透明の液体であり、以下の性状を有していた。

(熱安定性、及び熱暴走温度)

キャピラリーチューブ中(封管)200℃まで徐々に昇温し、1時間保持した、分解等は観察されず熱的に安定であった。TG/DTA熱分析装置を用いて毎分10℃で400℃迄、温度を上げて行った熱分析では、200から210℃で発熱が始まり、緩やかな重量減少が観察された。発熱のピーク温度は255℃であった。また、断熱状態で行う物質の熱安定性評価試験であるJIS暴走反応測定試験(ARC試験)に基づく発熱開始温度は159℃であった。

〔実施例1〕:メチル2,3-O-イソプロピリデン- $\beta$ -D-リボフラノシドのフッ素化

攪拌装置と冷却器を備えた100mlのフッ素樹脂でコーティングしたガラス反応器を設置した。基質として、メチル2,3-O-イソプロピリデン- $\beta$ -D-リボフラノシド(10ミリモル)とフッ素化剤としてN, N-ジエチル- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロ-(3-メチル)ベ

ンジルアミン（12ミリモル：2.56g）、及びヘプタン20mlを加えて室温で攪拌しながら、100℃迄温度を上げ60分間反応を行った。反応終了後、反応生成液に水50mlを加え、ジクロロメタン20mlで2回抽出を行った。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧蒸留して生成物を得た。生成物は、IR、NMR、質量分析等によって同定し、ガスクロマトグラフ、或いは液体クロマトグラフを用いて定量した。生成物であるメチル2,3-O-イソプロピリデン-5-デオキシ-5-フルオロ-β-D-リボフラノシドの収率は55%であった。

〔実施例2〕：メチル2,3-O-イソプロピリデン-β-D-リボフラノシドのフッ素化

ピラミッド型分配器による均一照射が可能なマイクロ波オーブン（幅、奥行き55cm、高さ70cm、出力1KW、周波数2.45GHz）内に、攪拌装置と冷却器を備えた100mlのフッ素樹脂でコーティングしたガラス反応器を設置した。基質としてメチル2,3-O-イソプロピリデン-β-D-リボフラノシド（10ミリモル：2.04g）とフッ素化剤としてN,N-ジエチル-α,α-ジフルオロ（3-メチル）ベンジルアミン（12ミリモル：2.56g）を加えて室温で攪拌しながら、マイクロ波を10分間照射した。マイクロ波照射終了後、実施例1と同様な処理を施し、生成物として目的とするメチル2,3-O-イソプロピリデン-5-デオキシ-5-フルオロ-β-D-リボフラノシドを収率65%で得た。また副生成物として2,3-O-イソプロピリデン-5-O-メチル-β-D-リボフラノシルフルオリドが収率20%で得られた。

〔比較例1〕：メチル2,3-O-イソプロピリデン-β-D-リボフラノシドのフッ素化



基質としてメチル 2, 3- $O$ -イソプロピリデン- $\beta$ -D-リボフラノシド (10 ミリモル) を乾燥ジクロロメタン 20 ml に溶解し、窒素気流下に攪拌しながら、フッ素化剤である N, N-ジエチルアミノ 3 フッ化硫黄 (DAST, 10 ミリモル) を徐々に滴下した。滴下終了後、15 分間反応を行った。反応液に水 50 ml 注ぎ、分液後、有機層を硫酸マグネシウムで乾燥してクロマトグラフ分離を行った。生成物として、転移した 2, 3- $O$ -イソプロピリデン-5-デオキシ- $\beta$ -D-リボフラノシルフルオリドが収率 55% で得られた。しかし、目的とするメチル 2, 3- $O$ -イソプロピリデン-5-デオキシ-5-フルオロ- $\beta$ -D-リボフラノシドは全く得られなかった。

〔実施例 3〕：エチル 2, 3- $O$ -イソプロピリデン- $\beta$ -D-リボフラノシドのフッ素化

実施例 2 に於いて、基質として、エチル 2, 3- $O$ -イソプロピリデン- $\beta$ -D-リボフラノシド (10 ミリモル) とフッ素化剤として N, N-ジエチル- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロ-(3-メチル) ベンジルアミン (20 ミリモル) を用いた以外は同様に行った。生成物として、エチル 2, 3- $O$ -イソプロピリデン-5-デオキシ-5-フルオロ- $\beta$ -D-リボフラノシドが収率 55%、2, 3- $O$ -イソプロピリデン-5- $O$ -エチル- $\beta$ -D-リボフラノシルフルオリドが収率 21% で得られた。

〔実施例 4〕：イソプロピル 2, 3- $O$ -イソプロピリデン- $\beta$ -D-リボフラノシドのフッ素化

実施例 3 に於いて、基質としてイソプロピル 2, 3- $O$ -イソプロピリデン- $\beta$ -D-リボフラノシド (10 ミリモル) を用いた以外は同様に行った。生成物として、イソプロピル 2, 3- $O$ -イソプロピリデン-5-デオキシ-5-フルオロ- $\beta$ -D-リボフラノシドが収

率 62%、2,3-*O*-イソプロピリデン-5-*O*-イソプロピル-β-D-リボフラノシルフルオリドが収率 22%で得られた。

〔実施例 5〕：2',3'-*O*-イソプロピリデンウリジンのフッ素化

実施例 3 に於いて、基質として 2',3'-*O*-イソプロピリデンウリジン（10 ミリモル）を用いた以外は同様に行った。生成物として、2',3'-*O*-イソプロピリデン-5'-デオキシ-5'-フルオロウリジンが収率 55%で得られた。

〔実施例 6〕：1,2,3,4-*O*-イソプロピリデン-α-D-ガラクトピラノースのフッ素化

実施例 3 に於いて、フッ素化剤として N,N-ジエチル-α,α-ジフルオロ-(3-メチル)ベンジルアミン（20 ミリモル）を用いた以外は同様に行った。生成物として 1,2,3,4-*O*-イソプロピリデン-6-デオキシ-6-フルオロ-α-D-ガラクトピラノースが収率 75%で得られた。

〔実施例 7〕：α-D-リボフラノース-1,3,5-トリベンゾエートのフッ素化

ファイバーオプティック温度センサーを取り付けたテフロン製密閉型耐圧容器（200 ml）に、攪拌子、α-D-リボフラノース-1,3,5-トリベンゾエート（11 ミリモル：5.1 g）、アセトニトリル 50 ml を仕込み、窒素雰囲気下に N,N-ジエチル-α,α-ジフルオロ-(3-メチル)ベンジルアミン（23.2 ミリモル：49.5 g）を徐々に加えた。その後、攪拌しながら毎分 20℃で 200℃まで昇温し、20 分間反応させた。反応終了後、反応生成物を氷水 200 ml に注ぎ込み有機層を分離後、さらに水層をアセトニト

リル 50 ml で抽出した。2 つの有機層を合わせ、純水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後炉別した。有機溶液をエバポレーターで濃縮後、液体クロマトグラフで分析した。その結果、目的とする 2-デオキシ-2-フルオロ- $\alpha$ -D-リボフラノース-1, 3, 5-トリベンゾエートが 2.8 g (収率 55%) 得られた。

〔実施例 8〕：2, 3, 5, 6-ジ-*O*-イソプロピリデン-D-マンノフラノースのフッ素化

実施例 1 に於いて基質として 2, 3, 5, 6-ジ-*O*-イソプロピリデン-D-マンノフラノース (10 ミリモル) を用い、室温で 1 時間反応させた以外は同様にして行った。保護基であるアセトナイドは全く外れることなく、生成物として 2, 3, 5, 6-ジ-*O*-イソプロピリデン-D-マンノフラノシルフルオリドが収率 94% で得られた。

〔比較例 2〕：2, 3, 5, 6-ジ-*O*-イソプロピリデン-D-マンノフラノースのフッ素化

実施例 8 に於いて、フッ素化剤として HF (20 ミリモル) を用いた以外は同様にして行った。その結果、保護基が外れ、2, 3, 5, 6-ジ-*O*-イソプロピリデン-D-マンノフラノシルフルオリドは全く得られず目的とする 1 位のフッ素化を起こさせることは出来なかった。

〔実施例 9〕：2, 3, 4, 5-テトラ-*O*-アセチル-D-グルコピラノースのフッ素化

実施例 1 に於いて、基質として 2, 3, 4, 5-テトラ-*O*-アセチル-D-グルコピラノース (10 ミリモル) を用い、塩化メチレン中、室温で 1 時間反応させた以外は同様にして行った。保護基であるアセチル基は全く外れることなく、生成物として 2, 3, 4, 5-テ

トラ- $\alpha$ -アセチル-D-グルコピラノシルフルオリドが収率 84% で得られた。

〔比較例 3〕：2, 3, 4, 5-テトラ- $\alpha$ -アセチル-D-グルコピラノースのフッ素化

実施例 9 に於いてフッ素化剤として HF (20 ミリモル) を用いた以外は同様にして行った。その結果、保護基が外れ、2, 3, 4, 5-テトラ- $\alpha$ -アセチル-D-グルコピラノシルフルオリドは全く得られず目的とする 1 位のフッ素化を起こさせることはできなかった。

〔実施例 10〕：2, 3, 4, 5-テトラ- $\alpha$ -アセチル-D-グルコピラノースのフッ素化

実施例 2 に於いて、基質として 2, 3, 4, 5-テトラ- $\alpha$ -アセチル-D-グルコピラノース (10 ミリモル) を用いた以外は同様にして行った。保護基であるアセチル基は全く外れることなく、生成物として 2, 3, 4, 5-テトラ- $\alpha$ -アセチル-D-グルコピラノシルフルオリドが収率 84% で得られた。

〔実施例 11〕： $\alpha$ -D-リボフラノース 1, 3, 5-トリベンゾエートのフッ素化

実施例 7 に於いて、基質として  $\alpha$ -D-リボフラノース 1, 3, 5-トリベンゾエート (11 ミリモル)、フッ素化剤として N, N-ジエチル- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロー (2-メトキシ) ベンジルアミン (23.2 ミリモル) を用い、120℃で 30 分間反応させた以外は同様にを行った。生成物として 2-デオキシ-2-フルオロー  $\alpha$ -D-リボフラノース 1, 3, 5-トリベンゾエートが収率 85% で得られた。

## 〔実施例 12〕：D-キシロピラノースのフッ素化

実施例 9 に於いて、基質として D-キシロピラノース（10 ミリモル）、フッ素化剤（80 ミリモル）を用いた以外は同様に行った。生成物として 2, 3, 4-トリ-*O*-(3'-メチルベンゾイル)-D-キシロピラノシルフルオリドが収率 57% で得られた。

〔実施例 13〕：1, 2, 3, 4-ジ-*O*-イソプロピリデン- $\alpha$ -D-ガラクトピラノースのフッ素化

実施例 6 に於いて、フッ素化剤として N, N-ジエチル- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロ-(2-メトキシ)ベンジルアミン（20 ミリモル）を用い、マイクロ波を照射せずに 120℃、48 時間反応を行った以外は同様に行った。生成物として 1, 2, 3, 4-ジ-*O*-イソプロピリデン-6-デオキシ-6-フルオロ- $\alpha$ -D-ガラクトピラノースが収率 58% で得られた。

B. 一般式(III) で表されるフッ素化剤を用いた場合  
< 1 級アルコールのフッ素化 >

## 〔実施例 14〕：1-ドデカノール

ピラミッド型分配器による均一照射が可能なマイクロ波オープン（幅、奥行き 55 cm、高さ 70 cm、出力 1 KW、周波数 2.45 GHz）内に、攪拌装置と冷却器を備えた 100 ml のフッ素樹脂でコーティングしたガラス反応器を設置した。基質として 1-ドデカノール（10 ミリモル：1.86 g）とフッ素化剤として N, N-ジエチル- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロ-(3-メチル)ベンジルアミン（12 ミリモル：2.25 g）を加えて室温で攪拌しながら、マイクロ波を 10 分間照射した。マイクロ波照射終了後、反応生成液に水 50 ml を加え、ジクロロメタン 20 ml で 2 回抽出を行った。抽出液を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過後、減圧蒸留して生成物を得た。生成物は、

I R、N M R、質量分析などによって同定し、ガスクロマトグラフ、或いは液体クロマトグラフを用いて定量した。その結果、生成物として1-フルオロドデカンの収率は93%であった。

〔比較例4〕：1-ドデカノール

マイクロ波を照射しなかった以外は、実施例14と同様な手法で反応を行った。反応温度110℃、10分の条件では1-フルオロドデカン収率は45%、室温17時間の反応では1-フルオロドデカン収率12%であった。

〔実施例15〕：10-ウンデセン-1-オール

実施例14と同じ装置を用いて、ヘプタン溶媒中、基質として10-ウンデセン-1-オール（10ミリモル：1.7g）とフッ素化剤としてN,N-ジエチル- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロ-（3-メチル）ベンジルアミン（12ミリモル：2.56g）を加えて室温で攪拌しながら、マイクロ波を10分間照射した。生成物として1-フルオロ-10-ウンデセンが収率91%で得られた。

〔実施例16〕：エチレングリコール

基質としてエチレングリコール（10ミリモル）を用い、溶媒のn-ヘプタンを用いない外は実施例15と同様な手法で反応を行った。10分間のマイクロ波照射によってエチレングリコールの水酸基の一方のみがフッ素化された。即ち生成物として2-（（3-メチル）ベンゾイルオキシ）-1-フルオロエタンが収率83%で得られた。

< 2級アルコールのフッ素化 >

〔実施例17〕：cis-シクロヘキサン-1, 2-ジオール

基質としてcis-シクロヘキサン-1, 2-ジオール（10ミリモル

）を用いた以外は実施例 16 と同様な手法で反応を行った。生成物として (trans) - 1 - フルオロ - 2 - ( ( 3 - メチル ) ベンゾイル オキシ ) シクロヘキサンが収率 89 % で得られた。

〔実施例 18〕：シクロドデカノール

基質としてシクロドデカノール ( 10 ミリモル ) を用いた以外は実施例 16 と同様な手法で反応を行った。生成物としてフルオロシクロドデカン、及びシクロドデセンがそれぞれ収率 16 %、84 % で得られた。

< 3 級水酸基のフッ素化 >

〔実施例 19〕： $\alpha$ -ヒドロキシイソ酪酸メチル

基質として $\alpha$ -ヒドロキシイソ酪酸メチル ( 10 ミリモル ) を用いた以外は実施例 16 と同様な手法で反応を行った。生成物として $\alpha$ -フルオロイソ酪酸メチルが収率 93 % で得られた。

〔比較例 5〕： $\alpha$ -ヒドロキシイソ酪酸メチル

攪拌装置と冷却器を備えた 100 ml のフッ素樹脂でコーティングしたガラス反応器を設置した。基質として $\alpha$ -ヒドロキシイソ酪酸メチル ( 10 ミリモル ) とフッ素化剤として N, N-ジエチル- $\alpha$ ,  $\alpha$ -ジフルオロ- ( 3 - メチル ) ベンジルアミン ( 12 ミリモル : 2.56 g )、及び溶媒として n-ヘプタン 20 ml を加え、20 °C で攪拌しながら 5 時間反応を行った。 $\alpha$ -フルオロイソ酪酸メチルの収率は 80 % であった。

〔実施例 20〕：1-アダマンタノール

基質として 1-アダマンタノール ( 10 ミリモル ) を用いた以外は実施例 16 と同様な手法で反応を行った。生成物として 1-フルオロアダマンタンが収率 96 % で得られた。

〔比較例 6〕：1-アダマンタノール

比較例 4 と同じ装置を用い、基質として 1-アダマンタノール（10 ミリモル）を用いた以外は比較例 4 と同様な手法で反応を行った。20℃で攪拌しながら 5 時間反応を行った後の生成物である 1-フルオロアダマンタノールの収率は 68% であった。

＜エポキシ化合物のフッ素化＞

〔実施例 21〕：2-(n-デシル)オキシラン

基質として 2-(n-デシル)オキシラン（10 ミリモル）、溶媒としてドデカンを用いて、マイクロ波照射時間を 30 分とした以外は実施例 16 と同様な手法で反応を行った。生成物としてフッ素が 2 原子導入された 1, 2-ジフルオロドデカンが収率 65% で得られた。

＜カルボニル化合物のフッ素化＞

〔実施例 22〕：ベンズアルデヒド

基質としてベンズアルデヒド（10 ミリモル）を用いた以外は実施例 16 と同様な手法で反応を行った。生成物であるジフルオロメチルベンゼンの収率は 86% であった。

〔実施例 23〕：シクロヘキサノン

基質としてシクロヘキサノン（10 ミリモル）を用いた以外は実施例 16 と同様な手法で反応を行った。生成物としてジフルオロシクロヘキサン（収率 32%）、及びフルオロシクロヘキセン（収率は 58%）が得られた。

〔実施例 24〕：安息香酸

基質として安息香酸（10 ミリモル）を用いた以外は実施例 16 と



同様な手法で反応を行った。生成物であるベンゾイルフルオリドの収率は 99%であった。

〔比較例 7〕：シクロヘキサノン

実施例 16 に於いて、基質としてシクロヘキサノン（10 ミリモル）を用い、フッ素化剤として 1, 3-ジメチル-2, 2-ジフルオロイミダゾリジン（DFI、三井化学）10 ミリモル用いて、同様にマイクロ波照射を行った。しかし、直ちに反応が暴走し危険な為、反応を中止した。目的生成物は全く得られなかった。

C. フッ素化剤が HF と塩基からなる錯化合物である場合

〔実施例 25〕

ピラミッド型分配器による連続的な均一照射が可能なマイクロ波オーブン（幅、奥行き 55 cm、高さ 70 cm、出力 1 KW、周波数 2.46 GHz）内に、還流冷却器を備えた 5 ml のフッ素樹脂（PFA）製反応器を、設置してフッ素化反応を行った。

基質としてシクロヘキセンオキサイド（1 ミリモル：0.1 g）とフッ素化剤としてトリエチルアミン-3 HF（0.6 ミリモル：0.1 g）を加え攪拌せずに、マイクロ波を 2 分間照射した。マイクロ波照射終了後、室温まで冷却し、反応生成液を水 15 ml 中に注いで、ジエチルエーテル 15 ml で 3 回抽出を行った。抽出液を炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、適量の無水炭酸カリウムを加えて乾燥した。溶媒を減圧除去した後、カラムクロマトグラフィー（Hexane:Et<sub>2</sub>O=1:1）で精製した。生成物として、trans-2-フロロシクロヘキサノール（trans-2-Fluorocyclohexanol）が収率 71%（純度 98%以上）で得られた。

〔比較例 8〕

実施例 2 5 に於いてマイクロ波を照射せず、反応温度 1 1 5 °C、4 時間の条件で実施した以外は同様に行った。生成物である、trans-2-フルオロシクロヘキサノール (trans-2-Fluorocyclohexanol) の収率は 6 1 % であった。

〔実施例 2 6〕

実施例 2 5 と同様の装置を用いて、シクロドデセンオキシド (1 モル: 0. 1 7 g、異性体比 = 3 1 : 6 9) と Et<sub>3</sub>N-3 HF (0. 6 モル: 0. 1 g) を入れて、マイクロ波を 1 0 分間照射した以外は実施例 2 5 と同様にして行った。生成物として 2-フルオロシクロドデカノール (2-Fluorocyclododecanol) が収率 7 6 % で得られた。

〔比較例 9〕

実施例 2 6 に於いてマイクロ波を照射せず、反応温度 1 5 5 °C、4 時間の条件で実施した以外は同様に行った。生成物である、2-フルオロシクロドデカノール (2-Fluorocyclododecanol) の収率は 5 4 % であった。

〔実施例 2 7〕

実施例 2 5 と同様の装置を用いて、シクロオクテンオキシド (1 モル) と Et<sub>3</sub>N-3 HF (1 モル) を入れて、マイクロ波を 1 0 分間照射した以外は実施例 2 5 と同様にして行った。生成物として trans-2-フルオロシクロヘキサノール (trans-2-Fluorocyclohexanol) が収率 6 8 % で得られた。

〔比較例 1 0〕

実施例 2 7 に於いてマイクロ波を照射せず、反応温度 1 5 5 °C、4 時間の条件で実施した以外は同様に行った。生成物である、trans-

2-フルロシクロオクタノール (trans-2-Fluorocyclooctanol) の収率は 54% であった。

〔実施例 28〕

基質としてシクロドデカン-1,4,8-トリエンモノオキシド (1 モル) と Et<sub>3</sub>N-3HF (1 モル) を入れて、マイクロ波を 2 分間照射した以外は実施例 25 と同様に行なった。生成物として 2-フルロシクロドデカン-6,10-ジエン-1-ノール (2-Fluorocyclododecane-6,10-diene-1-ol) が収率 78% で得られた。

〔比較例 11〕

実施例 28 に於いてマイクロ波を照射せず、反応温度 155℃、4 時間の条件で実施した以外は同様に行なった。生成物である、2-フルロシクロドデカン-6,10-ジエン-1-ノール (2-Fluorocyclododecane-6,10-diene-1-ol) の収率は 51% であった。

〔実施例 29-36、及び比較例 12-19〕

実施例 25 と同様の装置において第 1 表に記載した基質およびフッ素化剤を用いて、マイクロ波照射下のフッ素化反応 (実施例) と熱反応の比較例を行なった。結果を第 1 表に示す。

〔実施例 37〕

実施例 25 に於いて 10 ml の PFA 製反応容器を用いて、3-フェニルプロピルメチルスルホネート (1 ミリモル) と Et<sub>3</sub>N-3HF (1.2 ミリモル) を入れて、マイクロ波を 2 分間照射した以外は実施例 25 と同様に行なった。生成物として 1-フルロー-3-フェニルプロパン (1-Fluoro-3-phenirupropene) が収率 80% で得られた。

## 〔比較例 20〕

実施例 37 に於いて、3-フェニルプロピルメチルスルホネート（1ミリモル）とEt<sub>3</sub>N-3HF（10ミリモル）を、アセトニトリル溶媒（1ml）中、80℃で100時間反応を行い、生成物の収率を調べた。1-フロロ-3-フェニルプロパン（1-Fluoro-3-phenirupropene）の収率は其々次の通りであった。

10 時間後の収率	12 %	20 時間後の収率	20 %
38 時間後の収率	44 %	54 時間後の収率	74 %
79 時間後の収率	80 %	100 時間後の収率	80 %

第 1 表

反応 例	基質 フッ素化剤(反応剤)	→ 温度℃	生成物 時間 min	収率%
(ヒドロフルオロ化) : 2, 3-ジメチル-2-ブテン → 2-フルオロ-2, 3-ジメチルブタン				
実施例 29	トリエチルアミン-3HF	室温	5	77
比較例 12	トリエチルアミン-3HF	100	60	72
(ハロフルオロ化) : シクロヘキセン → 1-ブromo-2-フルオロシクロヘキサン				
実施例 30	トリエチルアミン-3HF (NBS)	室温	5	98
比較例 13	トリエチルアミン-3HF (NBS)	室温	60	95
(ハロゲン-フッ素交換) : 2, 4, 6-トリクロロ-5-メチルピリジン → 2, 4, 6-トリフルオロ-5-メチルピリジン				
実施例 31	トリエチルアミン-3HF	室温	5	94
比較例 14	トリエチルアミン-3HF	60	360	91
(脱ジアルキル化) : ベンゼンジアルキルニウムテトラフルオロボレート → フルオロベンゼン				
実施例 32	トリエチルアミン-3HF	室温	10	96
比較例 15	トリエチルアミン-3HF	40	480	76
(シリルエーテル類の脱保護反応) : 1, 3-ブタンジオールの1-tert-ブチルシルエーテル → 1, 3-ブタンジオール				
実施例 33	トリエチルアミン-3HF	室温	5	89
比較例 16	トリエチルアミン-3HF	80	480	82
(還元的フッ素化) : 2-アタマンタン → 2-フルオロアタマンタン				
実施例 34	ピリジン-HF (トリエチルシラン)	室温	5	78
比較例 17	ピリジン-HF (トリエチルシラン)	60	60	68
(糖類のフッ素化) : β-D-グルコピラノシルフロリトテトラアセート → β-D-グルコピラノシルフロリトテトラアセート				
実施例 35	トリエチルアミン-3HF	室温	5	84
比較例 18	トリエチルアミン-3HF	60	120	68
(糖類のフッ素化) : β-D-グルコピラノシルテトラアセート → β-D-グルコピラノシルフロリトテトラアセート				
実施例 36	トリエチルアミン-3HF	室温	10	61
比較例 19	トリエチルアミン-3HF	室温	180	0

### 産業上の利用可能性

本発明によれば、医薬原料、化粧品や健康食品などの機能化学品として有用な糖質、 $\alpha$ 位， $\beta$ 位，又は $\gamma$ 位の置換基によって活性化された水素原子を有する化合物、シリルエーテル化合物、若しくは官能基として、不飽和基、水酸基、ハロゲン基、アミノ基、ジアゾ基、トリアゼノ基、またはイソシアノ基を有する化合物、或いはヘテロ原子を持つことのある3員環以上の環状化合物など種々の基質における、従来技術では困難であった特定位置へのフッ素化が、高選択的に、短時間で効率的に、しかも安全に進行する。

## 請求の範囲

1. 糖質を、一般式(I)で表わされるフッ素化剤を用いてフッ素化することを特徴とするフッ素化方法。



(式中、Yは窒素又はリン原子を表し、R<sup>0</sup>、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は、水素原子、或いは置換基を有することのあるアルキル基又はアリール基を表す。R<sup>0</sup>、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>は各々同一でも異なっても良い。また、R<sup>0</sup>、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>のうちの2つ以上が結合して環を形成していても良い。)

2. 一般式(I)におけるYが窒素原子であり、R<sup>0</sup>が3-メチルフェニル基又は2-メトキシフェニル基であり、R<sup>1</sup>及びR<sup>2</sup>がエチル基である、請求項1に記載のフッ素化方法。

3. 糖質を熱反応によりフッ素化する請求項1又は2に記載のフッ素化方法。

4. 基質とフッ素化剤を、マイクロ波及び／又はマイクロ波近傍の電磁波の照射下に反応させ、前記基質をフッ素化することを特徴とするフッ素化方法。

5. 基質とフッ素化剤を振動数が1～30GHzのマイクロ波の照射下に反応させ、前記基質をフッ素化する請求項4に記載のフッ素化方法。

6. フッ素化剤が、一般式 (II) で表わされる化合物である請求項 4 又は 5 に記載のフッ素化方法。



(式中、Y は窒素又はリン原子を、X は水素原子またはハロゲン原子を表し、R<sup>0</sup>、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は、水素原子、或いは置換基を有することのあるアルキル基又はアリール基を表す。R<sup>0</sup>、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> は各々同一でも異なっても良い。また、R<sup>0</sup>、R<sup>1</sup> 及び R<sup>2</sup> のうちの 2 つ以上が結合して環を形成していても良い。)

7. フッ素化剤が、一般式 (III) で表される化合物である請求項 6 に記載のフッ素化方法。



(式中、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> は各々独立して置換基を有することのあるアルキル基又はアリール基を表し、X は水素原子、またはハロゲン原子を表す。また、置換基 R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> のうちの 2 つ以上が結合した環状構造を有しても良い。)

8. 一般式 (III) における R<sup>3</sup> が置換基を有することのあるアリール基、X がフッ素原子であり、R<sup>4</sup> 及び R<sup>5</sup> が置換基を有することのある炭素数 1 ~ 3 のアルキル基又はアリール基である請求項 7 に記載のフッ素化方法。

9. 基質が、酸素、窒素及び硫黄原子の中から選ばれる少なくとも一種を含有する有機化合物である請求項 6, 7 又は 8 に記載のフッ素化



方法。

10. 基質が、水酸基を有する化合物である請求項9に記載のフッ素化方法。

11. 基質が、水酸基が隣接して有するジオールである請求項10に記載のフッ素化方法。

12. 基質が糖質である請求項10に記載のフッ素化方法。

13. フッ素化剤が、一般式(II)におけるXがフッ素原子である化合物である請求項12に記載のフッ素化方法。

14. フッ素化剤が、一般式(II)におけるXがフッ素原子、Yが窒素原子であり、 $R^0$ が3-メチルフェニル基又は2-メトキシフェニル基であり、 $R^1$ 及び $R^2$ がエチル基である、請求項13に記載のフッ素化方法。

15. 糖質が、単糖類、グリコシド、単糖無水物、オリゴ糖及び多糖類からなる群から選ばれる請求項12、13又は14に記載のフッ素化方法。

16. 基質が、カルボニル基又はカルボキシル基を有する化合物である、請求項9に記載のフッ素化方法。

17. 基質が、エポキシドである請求項9に記載のフッ素化方法。

18. フッ素化剤が、HFと塩基からなる錯化合物である請求項4又

は 5 に記載のフッ素化方法。

19. フッ素化剤が、アルキルアミン-HF 錯体である請求項 18 に記載のフッ素化方法。

20. フッ素化剤が、トリエチルアミン-3HF 錯体である請求項 19 に記載のフッ素化方法。

21. 反応剤の共存下にフッ素化する、請求項 18～20 のいずれかに記載のフッ素化方法。

22. 基質が、 $\alpha$  位、 $\beta$  位、又は  $\gamma$  位の置換基によって活性化された水素原子を有する化合物、シリルエーテル化合物、若しくは官能基として、不飽和基、水酸基、ハロゲン基、アミノ基、ジアゾ基、トリアゼノ基、又はイソシアノ基を有する化合物、或いはヘテロ原子を持つことのある 3 員環以上の環状化合物である請求項 18～21 のいずれかに記載のフッ素化方法。

23. 基質が、糖質、又はシクロプロパン環、オキシラン環、アジリジン環、アジリン環、若しくは 1,3-ジチアン環を含有する環状化合物である請求項 18～21 のいずれかに記載のフッ素化方法。

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15336

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl<sup>7</sup> C07H9/04, 13/04, 13/08, 19/06, 1/00//C07B39/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl<sup>7</sup> C07H9/04, 13/04, 13/08, 19/06, 1/00, C07B39/00

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)  
CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), CASREACT (STN)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO 03/020685 A1 (Mitsubishi Gas Chemical Co., Inc.), 13 March, 2003 (13.03.03), Full text & JP 2003-64034 A	1-3
Y	EP 1172369 A1 (AIR PRODUCTS AND CHEMICALS, INC.), 16 January, 2002 (16.01.02), Full text & JP 2002-193989 A & US 6462191 B1	1-3, 12-15, 23
Y	DMOWSKI, W. et al., DIALKYL- $\alpha$ , $\alpha$ -DIFLUOROBENZYLAMINES AND DIALKYL (TRIFLUOROMETHYL) AMINES-NOVEL FLUORINATING REAGENTS, Journal of Fluorine Chemistry, 1983, Vol.23, No.3, pages 219 to 228	1-3, 6-17

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.☐ See patent family annex.

\* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance  
"E" earlier document but published on or after the international filing date  
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)  
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means  
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention  
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone  
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art  
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search  
08 January, 2004 (08.01.04)Date of mailing of the international search report  
27 January, 2004 (27.01.04)Name and mailing address of the ISA/  
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15336

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	US 3101357 A (Syntex Corp.), 20 August, 1963 (20.08.63), Full text (Family: none)	1, 3, 6-13, 15-17
X Y	WO 00/58240 A1 (PHODIA CHIMIE), 05 October, 2000 (05.10.00), Full text & EP 1165465 A1 & JP 2003-525204 A	4, 5 6-23
X Y	WO 01/02320 A1 (PHODIA CHIMIE), 11 January, 2001 (11.01.01), Full text & EP 1189855 A1 & JP 2003-503467 A	4, 5 6-23
Y	Edited by CSJ: The Chemical Society of Japan, "Shin Jikken Kagaku Koza 14 Yuki Kagobutsu no Gosei to Han'no [I]", (publisher Maruzen Co., Ltd.), 1977, pages 308 to 331	18-23
A	GEDYE, R. et al., THE USE OF MICROWAVE OVENS FOR RAPID ORGANIC SYNTHESIS, Tetrahedron Letters, 1986, Vol.27, No.3, pages 279 to 282	4-23
A	WO 97/41083 A1 (PHONE-POULENC CHEMICALS LTD.), 06 November, 1997 (06.11.97), Full text & EP 900180 A1 & JP 2000-509384 A & US 6179970 B1	1-23

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/15336

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
2. ☐ Claims Nos.:  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

The subject matters of the claims are classified into two groups of inventions, i.e., (1-3) and (4-23).

The first and second groups of inventions each relates to a method of fluorinating a substrate. However, methods of substrate fluorination are known. That method cannot hence be regarded as a "special technical feature" in the meaning of Rule 13.2 of the Regulations under the PCT.

The "special technical feature" of the first group of inventions is a method (continued to extra sheet)

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☒ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.  
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

Continuation of Box No. II of continuation of first sheet (1)

of fluorinating a glucide with a fluorinating agent represented by the general formula (I).

On the other hand, the "special technical feature" of the second group of inventions is a method of fluorinating a substrate in which the substrate is reacted with a fluorinating agent by irradiation with microwave and/or an electromagnetic wave with a wavelength around the microwave region.

Consequently, there is no technical relationship between these two groups of inventions which involves one or more identical or corresponding special technical features. Therefore, it cannot be considered that they are so linked as to form a single general inventive concept.

## A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07H9/04, 13/04, 13/08, 19/06, 1/00 // C07B39/00

## B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl<sup>7</sup> C07H9/04, 13/04, 13/08, 19/06, 1/00, C07B39/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN), REGISTRY (STN), CASREACT (STN)

## C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
P, X	WO 03/020685 A1 (三菱瓦斯化学株式会社) 2003.03.13、全文 & JP 2003-64034 A	1-3
Y	EP 1172369 A1 (AIR PRODUCTS AND CHEMICALS, INC.) 2002.01.16、全文 & JP 2002-193989 A & US 6462191 B1	1-3, 12-15, 23

☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

## \* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&amp;」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

08.01.2004

国際調査報告の発送日

27.1.2004

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

伊藤 幸司

印

4C

9450

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

C (続き) 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	DMOWSKI, W. et al., DIALKYL- $\alpha$ , $\alpha$ -DIFLUOROBENZYLAMINES AND DIALKYL (TRIFLUOROMETHYL) AMINES-NOVEL FLUORINATING REAGENTS, Journal of Fluorine Chemistry, 1983, Vol.23, No.3, pages 219-228	1-3, 6-17
Y	US 3 1 0 1 3 5 7 A (Syntex Corp.) 1963.08.20、全文 (ファミリーなし)	1, 3, 6-13, 15-17
X Y	WO 0 0 / 5 8 2 4 0 A 1 (RHODIA CHIMIE) 2000.10.05、全文 & EP 1 1 6 5 4 6 5 A 1 & JP 2 0 0 3 - 5 2 5 2 0 4 A	4, 5 6-23
X Y	WO 0 1 / 0 2 3 2 0 A 1 (RHODIA CHIMIE) 2001.01.11、全文 & EP 1 1 8 9 8 5 5 A 1 & JP 2 0 0 3 - 5 0 3 4 6 7 A	4, 5 6-23
Y	日本化学会編 新実験化学講座14 有機化合物の合成と反応[I] (発行所 丸善株式会社) 1977、第308-331頁	18-23
A	GEDYE, R. et al., THE USE OF MICROWAVE OVENS FOR RAPID ORGANIC SYNTHESIS, Tetrahedron Letters, 1986, Vol.27, No.3, pages 279-282	4-23
A	WO 9 7 / 4 1 0 8 3 A 1 (RHONE-POULENC CHEMICALS LIMITED) 1997.11.06、全文 & EP 9 0 0 1 8 0 A 1 & JP 2 0 0 0 - 5 0 9 3 8 4 A & US 6 1 7 9 9 7 0 B 1	1-23



## 第I欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第1ページの2の続き)

法第8条第3項 (PCT17条(2)(a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。  
つまり、
2. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 \_\_\_\_\_ は、従属請求の範囲であってPCT規則6.4(a)の第2文及び第3文の規定に従って記載されていない。

## 第II欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところこの国際調査機関は認めた。

請求の範囲に記載される発明は、(1-3)(4-23)の2発明群からなる。

第1及び第2発明群は、いずれも基質をフッ素化方法に関連するものであるが、基質のフッ素化方法は公知の方法であるのだから、それをPCT規則13.2にいう「特別な技術的特徴」とすることはできない。

第1発明群の「特別な技術的特徴」は、一般式(I)で表されるフッ素化剤を用いた糖質のフッ素化方法である。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☒ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

## 追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。  
☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。

## 第II欄の続き

一方、第2発明群の「特別な技術的特徴」は、基質とフッ素化剤をマイクロ波及び/又はマイクロ波近傍の電磁波の照射下に反応させる基質のフッ素化方法である。

よって、これらの2つの発明群には、一又は二以上の同一又は対応する特別な技術的特徴を含む技術的關係にないから、単一の一般的発明概念を形成するように連関しているものとは認められない。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning  
Operations and is not part of the Official Record**

**BEST AVAILABLE IMAGES**

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☒ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☐ FADED TEXT OR DRAWING
- ☐ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: \_\_\_\_\_

**IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.**

**As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.**